

NEUTRAL PERITONEAL DIALYSATE

Patent Number: JP8164199
Publication date: 1996-06-25
Inventor(s): YAMAMOTO TADASHI; KUNIMASA MEGUMI; FUJITA YUJI; WATANABE JUNICHIRO
Applicant(s): TERUMO CORP
Requested Patent: ☐ JP8164199
Application Number: JP19940310259 19941214
Priority Number(s):
IPC Classification: A61M1/14; A61K9/08; A61K31/19; A61K31/70; A61K33/00; A61M1/28
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To provide a neutral peritoneal dialysate which has excellent stability, a low property to damage the peritoneum and allows the easy execution of operation at the time of dialysis.
CONSTITUTION: This dialysate is prepd. by incorporating bicarbonate and org. acid therein, adjusting its pH to a neutral region and combining the mixture to one agent. More preferably, the dialysate has a compsn. consisting preferably of 50 to 150mEq/l sodium ion, 50 to 150mEq/l chlorine ion, 1 to 25mEq/l bicarbonate ion, 15 to 40mEq/l org. acid ion and 1 to 10w/v% reducing sugar.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-164199

(43) 公開日 平成8年(1996)6月25日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/14	5 2 3			
A 6 1 K 9/08	E	9455-4C		
31/19				
31/70				
33/00				

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-310259

(22) 出願日 平成6年(1994)12月14日

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 山本 忠司

奈良県北葛城郡河合町1-378

(72) 発明者 国正 恵

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 藤田 裕司

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 渡辺 純一郎

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(54) 【発明の名称】 中性腹膜透析液

(57) 【要約】

【構成】 重炭酸び有機酸を含有し、pHが中性領域に調整され、1剤化されている。好ましくは以下の組成を有する。ナトリウムイオン50~150mEq/l、塩素イオン50~150mEq/l、重炭酸イオン1~25mEq/l、有機酸イオン15~40mEq/l、還元糖1~10w/v%。

【効果】 安定性に優れ、腹膜への障害性が低い。また、

透析時の操作を容易に行える。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】還元剤及び電解質イオンなどが配合されている腹膜透析液において、重炭酸イオン及び有機酸イオンが含有され、かつpHが中性領域に調整され、1剤化されていること特徴とする腹膜透析液。

【請求項2】少なくとも下記組成を有し、pHが6.5乃至7.6の範囲内に調整されていること特徴とする請求項1に記載の腹膜透析液。

ナトリウムイオン	50～150	mEq/l
塩素イオン	50～150	mEq/l
重炭酸イオン	1～25	mEq/l
有機酸イオン	15～40	mEq/l
還元剤	1～10	w/v%

【請求項3】前記還元剤がグルコースである請求項1及び2に記載の腹膜透析液。

【請求項4】前記腹膜透析液において、水蒸気透過性に優れた軟質プラスチックバッグに収容され、かつ前記軟質プラスチックバッグがガスバリア性を有する包装材料で包装され、さらに熱滅菌されていることを特徴とする請求項1乃至3に記載の腹膜透析液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は腹膜透析の際に使用する腹膜透析液に関し、特に腹膜機能の低下を改善し、腹膜透析実施期間の延長に寄与する腹膜透析液に関する。

【0002】

【従来の技術及びその問題点】最近、腎不全の対症療法の一つとして腹膜透析療法がある。この療法は体内にチューブを挿入し、容器内の薬液を重力の作用によって体内に注入し、一定期間経過後、薬液を重力作用によって体外に排出することを長期間にわたり継続的に行われる治療であって、人工腎臓によって行われる透析療法に比して装置や器具が大がかりとならず、時間的な拘束も少なくかつ治療費も廉価であることから在宅医療の一つとしても注目されている。

【0003】しかし、この療法には腹膜炎の危険性を常に伴っており、そのことが腹膜透析療法の継続を妨げる最大の原因と考えられてきた。そのため薬液の注排液に利用する腹膜透析液の入った軟質バッグに付属したチューブと透析患者の腹腔内に留置されたチューブとを衛生的に接続する装置や留置されたチューブと皮膚との接触面を常に清潔にしておく方法あるいは細菌の進入があった場合にもバリアとして働くカフ（通常第2カフあるいは第3カフと言われている）をチューブに取り付けるなど工夫がなされ、腹膜炎の発症率は年々減少している。このため長期腹膜透析継続例が増加しつつあるが、腹膜炎の既往歴がないにも関わらず腹膜の透析膜としての機能が次第に低下し、除水量の低下あるいは老廃物の除去効果が低下することによって腹膜透析の継続が困難になる例もでてきた。この原因については未だ確定されてい

2

いが、一般的にはチューブと腹膜が直接接触することや薬液の注排液による腹膜への機械的ストレス、さらには薬液のpHや浸透圧が生理的範囲から逸脱しているような性状などに由来する刺激によって、腹膜中皮細胞の損傷・剥離、腹膜の線維化（肥厚）など一連の組織反応を伴って引き起こされることが考えられている。

【0004】従来使用されている腹膜透析液は、無菌保障、ならびにグルコースの安定性確保のために薬液のpHが5.0～5.5の範囲になるように処方されているが、最近の研究によるとpHが5.0～5.5の腹膜透析液は腹腔マクロファージの免疫防御機構を実質的に低下させることによって、細菌の進入に対して腹膜炎の危険性を増大させることが報告されている。また、5.0～5.5のpH値を持つ腹膜透析液の培養腹膜中皮細胞への障害性は著しく高く、pHを6.5以上にするによって障害性を軽減できることが報告されている。しかしながら現在使用されている腹膜透析液のpHは配合されているグルコースの安定性に大きな影響を与えており、そのままpHを高くすると製造時あるいは保管時にグルコースが分解して薬液の着色がみられ、製品価値が著しく低下してしまうことになる。

【0005】また、血液アルカリ化剤としての乳酸の配合を全くなくし、その代替に重炭酸を配合するものがあるが、実質上血液アルカリ化剤として必要量を確保するためには、高濃度（35mEq/l以上）の重炭酸イオンと、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンは別々の2室に分けられ、不溶性の塩を形成しないように封入され、用時2室を導通させることによって、分けられていた溶液がそのときに初めて混合され、用いることができるような容器を工夫せざるを得ない（特開平6-105905、特開平3-103265）。このような工夫は、組成変化もきわめて少なく、薬液は比較的長期に保存できる。しかし使用時に2室を分ける隔壁やバルブを物理的に破壊（剥離）し、2液を混合するため、従来の1コンパートメントバッグに比べ必然的に少なからずバッグに由来する微粒子の混入によって、腹膜を損傷する可能性が増大する。さらに一度、アルカリ性の高濃度重炭酸と酸性のカルシウムやマグネシウムの含んだ溶液（グルコースの安定性や重炭酸溶液の中和のために酸性にせざるを得ない）を混合すると、炭酸ガスの発生による混合溶液の炭酸ガス分圧は上昇し、注入時に腹膜を傷害する原因となり、時には腹痛を伴うことが危惧される。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】以上のことから腹膜透析液の液性が腹膜中皮細胞や腹腔マクロファージの機能に重大な影響を与え、ひいては腹膜透析の継続期間を短縮でき、さらにグルコースの分解・着色を抑制したままpHを中性域にでき、腹膜への障害を低くした腹膜透析液の開発が強く望まれている。従って、本発明の目的は

3

腹膜中皮細胞や腹腔マクロファージを傷害しないような pH 領域 (pH 6.5~7.6) にするために重炭酸塩を配合し、かつグルコースの安定性を確保した腹膜透析液を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記目的を達するために鋭意研究を重ねた結果、重炭酸イオン及び有機酸イオンを配合し、液の pH を設定し、さらに軟質プラスチックバッグ容器に収容し、これを特定手段によって包装することにより、上記目的に合致し、しかも長期組成変化することなく安定である腹膜透析液が得られることを見出し、本発明の完成に至った。本発明とは以下の通りである。

【0008】(1) 還元糖及び電解質イオンなどが配合されている腹膜透析液において、重炭酸イオン及び有機酸イオンが含有され、かつ pH が中性領域に調整され、1 剤化されていること特徴とする腹膜透析液である。

【0009】(2) 少なくとも下記組成を有し、pH が 6.5 乃至 7.6 の範囲内に調整されていること特徴とする上記 (1) に記載の腹膜透析液である。

ナトリウムイオン	50~150 mEq/l
塩素イオン	50~150 mEq/l
重炭酸イオン	1~ 25 mEq/l
有機酸イオン	15~ 40 mEq/l
還元糖	1~ 10 w/v%

【0010】(3) 前記還元糖がグルコースである上記 (1) 及び (2) に記載の腹膜透析液である。

(4) 前記腹膜透析液において、水蒸気透過性に優れた軟質プラスチックバッグに収容され、かつ前記軟質プラスチックバッグがガスバリア性を有する包装材で真空包装され、さらに熱滅菌されていることを特徴とする上記 (1) 乃至 (3) に記載の腹膜透析液である。

【0011】本発明は、従来の腹膜透析液の pH が 5.0~5.5 であることに由来する腹膜中皮細胞および腹腔マクロファージ機能の著しい傷害性を軽減するために、腹膜透析液の pH を中性領域、具体的には pH 6.5~7.6 に調整し、さらに血液アルカリ化剤として重炭酸を、有機酸と共に配合し、各々がイオンとして含有されていることを特徴としている。

【0012】本発明において、重炭酸イオンの配合量は腹膜透析液の pH を中性領域に押し上げるに十分な量であり、なおかつ配合されるカルシウムやマグネシウムと不溶性の塩を形成しない量を配合する。具体的には 1~25 mEq/l、より好ましくは 1~20 mEq/l である。

【0013】また、有機酸イオンの配合量は腹膜透析液の pH を中性領域に維持するのに十分な量であり、なおかつ生体における代謝に悪影響を与えない量を配合する。具体的には 15~40 mEq/l、より好ましくは

4

20~35 mEq/l である。また、本発明において有機酸としては何ら限定しないが、具体的には酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸などが挙げられ、好ましくは乳酸が使用される。

【0014】また本発明において、上記の電解質イオンのほかに、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、塩素イオン等の通常の注射剤や輸液剤などに使用される電解質イオンや、還元糖としてグルコース、フルクトース、ラクトース、ガラクトースなどが配合できる。還元糖としては、グルコースが好ましく使用される。

【0015】本発明において上記の電解質イオン及び還元糖は、少なくとも下記の組成の通り配合され、pH が 6.5~7.6 に調整されることが好ましい。

ナトリウムイオン	50~150 mEq/l
塩素イオン	50~150 mEq/l
重炭酸イオン	1~ 25 mEq/l
有機酸イオン	15~ 40 mEq/l
還元糖	1~ 10 w/v%

【0016】これらの組成を与える原料化合物としては、通常各種のものでよく、実質的には注射剤、輸液剤製造に用いられる化合物 (重炭酸、乳酸など)、あるいはそれらの薬理学的に許容しうる塩 (重炭酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど) が挙げられる。具体的には、炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3)、塩化ナトリウム (NaCl)、塩化カルシウム (CaCl_2)、塩化マグネシウム (MgCl_2) など、還元糖としては無水グルコース、無水フルクトースなどが挙げられる。

【0017】上記の組成により、重炭酸を配合しながら、用時に 2 室を導通させて用いる容器を必要とせず、1 剤として軟質プラスチックバッグなどの容器に収容され、高圧蒸気滅菌や熱水滅菌などの熱滅菌を行っても安定な中性腹膜透析液が提供される。

【0018】また、本発明においてカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを配合するときは、それらの炭酸塩の生成を防止し、さらには還元糖が安定性を確保するために、軟質プラスチックバッグの他にガスバリア性の高い包装材で真空包装を行うことが好ましい。ガスバリア性の高い包材と容器の間を真空に保つことによってさらに安定に保管できるが、真空に保つことができない場合は二酸化炭素を発生させる脱酸素剤を封入してもよい。脱酸素剤としては具体的にエージレス G (三菱ガス化学製) が挙げられる。この場合、ガスバリア性の高い包材と軟質バッグの間の間腔容積はできるだけ少なくすることが好ましい。

【0019】上記軟質プラスチックバッグの材質としては輸液用プラスチック容器試験に適合するものであればよく、代表的にはポリ塩化ビニルやエチレン酢酸ビニル共重合体などが挙げられる。具体的には、テルバック、血液バッグ、CAPD バッグ (各テルモ製 (ポリ塩化ビ

ニル)) などが挙げられる。

【0020】ここでガスバリアー性の高い包材としては、高圧蒸気滅菌または熱水滅菌に耐えられるものであれば通常使用されているのものでよく、代表的にはポリアミド（ナイロン610など）、エチレンビニルアルコール共重合体（EVOH）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリ塩化ビニリデン（PVDC）などの材料の組み合わせからなる多層フィルムからなるもの、あるいはこれらの多層フィルムに酸化金属またはセラミックを蒸着コートしたものが例示できる。具体的には、PET/EVOH/NY（ナイロン）/CPP（ポリプロピレン）、（富士産業社製）、PET/アルミナ蒸着PET/CPP（富士産業社製）、酸化金属蒸着PET/PVDC-MA（メチルアクリレート）/PA（ポリアミド）/CPP（細川洋行社製）、PET/SiO₂蒸着PET/CPP（凸版印刷社製）などが挙げられる。

【0021】本発明において、熱滅菌として高圧蒸気滅菌を行う場合、温度100～133℃、1～120分間の条件下で行うことが好ましい。具体的には、100～126℃、5～60分間で行われる。

【0022】

【実施例】以下、実施例を示し、本発明を詳しく説明する。

（実施例1～8および比較例1、安定性試験）表1に示*

表1 安定性試験結果

		比較例1	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
グルコース(%)		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Naイオン(mEq/l)		135	135	135	135	135
Caイオン(mEq/l)		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Mgイオン(mEq/l)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Clイオン(mEq/l)		95	95	95	95	95
乳酸イオン(mEq/l)		40	30	25	20	20
重炭酸イオン(mEq/l)		0	5	10	15	20
284nmでの吸光度		0.05	0.04	0.05	0.07	0.08
pH	調整時	5.70	6.7	6.7	6.7	6.7
	製造直後	5.47	6.70	6.71	6.69	6.69
	1ヶ月後	5.44	6.72	6.71	6.71	6.71

		実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
グルコース(%)		2.5	4.0	1.35	2.5
Naイオン(mEq/l)		135	135	135	140
Caイオン(mEq/l)		2.5	2.5	2.5	4.0
Mgイオン(mEq/l)		0.5	0.5	0.5	0.5
Clイオン(mEq/l)		95	95	95	105.5
乳酸イオン(mEq/l)		30	30	30	30
重炭酸イオン(mEq/l)		10	10	10	10
284nmでの吸光度		0.07	0.15	0.02	0.04
pH	調整時	7.0	6.8	7.0	6.8
	製造直後	6.95	6.81	6.96	6.84
	1ヶ月後	6.99	6.81	6.97	6.85

【0026】（実施例9～11および比較例2～4、細胞障害性試験）腹膜透析液が腎不全患者に挿入留置され

*す電解質イオン、有機酸イオン、重炭酸イオンおよび還元糖の濃度になるよう、グルコース、塩化ナトリウム、塩化カルシウム（2水塩）、塩化マグネシウム（6水塩）、乳酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムを注射用水に溶解し、各実施例および比較例の腹膜透析液を得た。

【0023】これに炭酸ガスを通して薬液のpHを表1に示すように調整し、0.45μmメンブランフィルターでろ過して、11ずつ輸液用プラスチックバック（テルバック、テルモ製）に充填した。これをガスバリアー性包材（エパールフィルム（RTグレート）（酸素透過性0.8ml/m²・24hr・atm）、富士産業社製）で真空包装した後に、高圧蒸気滅菌105℃、25分間した。各実施例及び比較例の腹膜透析液は、着色及び沈澱を観察し、製造直後のグルコースの分解指標となる284nmにおける吸光度、及び調整時、製造直後（滅菌直後）、室温での長期保存（1カ月）後のpH変化を測定した。

【0024】その結果、各実施例の腹膜透析液は、着色及び沈澱は認められず、滅菌によるpHの変化やその後の経時的pH変化及びグルコースの分解もほとんど無かった。一方、比較例の腹膜透析液は、着色及び沈澱は認められずグルコースの分解もほとんど無かったが、滅菌によるpHの変化やその後の経時的pH変化が認められた。結果を表1に示す。

【0025】

【表1】

ているチューブを介して腹腔内に注入されるとき、腹膜透析液が最初に接し、しかも透析膜としての機能の相当部分を担っている腹膜中皮細胞への障害性についての試験を行った。

【0027】本試験において、ウサギの腹膜中皮細胞(RMC)を96ウェル培養プレートに 5×10^4 個/ml播種し、24時間、5%CO₂インキュベーター内で培養し細胞を定着させた集団中皮単層として使用した。次に、表2に示す通りのグルコースと、その他の電解質イオンを注射用水に配合し、得られた液剤を5%CO₂インキュベーター内で所定のpH(pH5.3, 5.8, 6.5, 7.0, 7.4, 8.0)に調整し、各実施例および各比較例の腹膜透析液を得た。

【0028】96ウェル定着RMCの培養上清を抜き取*

表2 細胞障害性試験結果

	比較例2	比較例3	実施例9	実施例10	実施例11	比較例4
グルコース(%)	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35
Naイオン(mEq/l)	135	135	135	135	135	135
Caイオン(mEq/l)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Mgイオン(mEq/l)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Clイオン(mEq/l)	95	95	95	95	95	95
乳酸イオン(mEq/l)	35	35	35	35	35	35
重炭酸イオン(mEq/l)	0	4	5	6	10	30
pH	5.3	5.8	6.5	7.0	7.4	8.0
腹膜中皮細胞の生存率(%)	25	44	78	81	83	54

【0030】本試験により、腹膜透析液のpHがRMCのミトコンドリア活性に影響を与え、腹膜透析液の弱酸性下(比較例2, 3)あるいは弱アルカリ下(比較例4)ではRMCのミトコンドリアによるホルマザン生成量が減じ、細胞障害性が高いを示している。一方、中性領域(実施例9~11)の腹膜透析液では、各比較例の腹膜透析液に比べ一定してホルマザン生成量が高いことから、細胞障害性の低い透析液であることが示された。

*り、代わりに0.1mlの各実施例および各比較例の腹膜透析液で1時間、5%CO₂インキュベーター内で培養(曝露)した。曝露後各腹膜透析液を抜き取り、0.5mg/mlのMTT([3-(4,5-Dimethyl thial-2-yl)-2,5-Diphenyl-tetrazolium Bromide])を含む増殖増地溶液を添加し、3時間、5%CO₂インキュベーターで培養した。これによりRMCに取り込まれたMTTがミトコンドリア内でホルマザンを生成される。培養後、ホルマザンをイソプロピルアルコールで抽出した。対照波長630nmとして570nmの吸光度を測定し、各腹膜透析液に暴露しなかった対照RMCの値と比較し、百分率(%)で示した。結果を表2に示す。

【0029】

【表2】

【0031】

【発明の効果】上述した通り、本発明により重炭酸イオンおよび有機酸イオンが含有され、かつpHが中性領域に調整され、1剤化された腹膜透析液が得られる。本発明の腹膜透析液は、製造時(滅菌時)及び経時的な安定性に優れ、腹膜への障害性が低いため安全に使用することができる。また、1剤化されているために透析時の操作を容易に行うことができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

A 61 M 1/28